





CN1100038C

Patent number: CN1100038C
Publication date:
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international:
- european:
Application number:
Priority number(s):

Also published as:

 EP1258477 (A1)
 WO0160799 (A1)
 US6646131 (B2)
 US2003028031 (A1)
 CN1267669 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for CN1100038C

Abstract of corresponding document: **EP1258477**

The invention provides an efficient method for the resolution of (R)-(+)-(formula (I)) and (S)-(-)(formula (II))-enantiomers of amlodipine, where the chiral reagent for resolution is tartaric acid and the chiral auxiliary reagent for resolution is deuterated dimethyl sulphoxide (DMSO-⁶).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07D211/90



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00102701.8

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1100038C

[22] 申请日 2000.2.21 [21] 申请号 00102701.8

[71] 专利权人 张喜田

地址 130022 吉林省长春市人民大街 159 号

[72] 发明人 张喜田

[56] 参考文献

CN1144523A 1997.03.05 C07D211/90

EP331354A2 1989.09.06

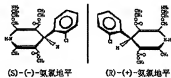
审查员 冯晋战

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 氮氮地平对映体的拆分

[57] 摘要

本发明提供一个可行的拆分消旋氮氮地平的两个(R)-(+)-和(S)-(-)-对映体的方法,拆分用的手性试剂是酒石酸,拆分用的手性助剂是六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)。



ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

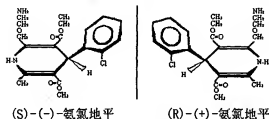
1. 一种从混合物中分离出氨基地平的(R)-(+)-和(S)-(-)-异构体的方法。其特征在于：包含下述反应，即在手性助剂六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)或含DMSO-d₆的有机溶剂中，异构体的混合物同拆分手性试剂D-或L-酒石酸反应，结合一个DMSO-d₆的(S)-(-)-氨基地平的D-酒石酸盐，或结合一个DMSO-d₆的(R)-(+)-氨基地平的L-酒石酸盐而分别沉淀，其中氨基地平与酒石酸的摩尔比约等于0.25。
2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于：在DMSO-d₆/氨基地平 ≥ 1 (摩尔比)条件下，所述用含DMSO-d₆的有机溶剂是可以使含DMSO-d₆配合物发生沉淀差异的溶剂，这些溶剂是水、亚砷类、酮类、酰胺类、酯类、氯代烃以及烃类化合物。
3. 根据上述任一权利要求所述的方法，其特征在于：沉淀的配合物是(S)-(-)-氨基地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆配合物或(R)-(+)-氨基地平-半-L-酒石酸-单-DMSO-d₆配合物。

氨氯地平对映体的拆分

本发明提供一个可行的拆分消旋氨氯地平的两个(R)-(+)-和(S)-(-)-对映体的方法,拆分用的手性试剂是酒石酸,拆分用的手性助剂是六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)。

1.背景

(S)-(-)-氨氯地平 and 它的盐是长效钙通道拮抗剂,对于治疗高血压和心绞痛是有效的。(R)-(+)-氨氯地平也显示了治疗或防止动脉硬化的活性。



辉瑞公司(Pfizer)发明了一个氨氯地平对映体的拆分可行方法(WO95/25722),其光学纯度和收率都非常高。该方法的关键是同时应用二甲基亚砜(DMSO)及手性试剂酒石酸。

本发明指出六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)是一种比DMSO还好的手性助剂,其光学纯度可达100% e.e.,并且收率也相当高。

2.发明

本发明提供了一个可行的拆分消旋氨氯地平的方法,拆分用的手性试剂是L-酒石酸或D-酒石酸,拆分用的手性助剂是六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆),氨氯地平和酒石酸的摩尔比大约是1:0.25,发生的沉淀是(S)-(-)-氨氯地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆配合物或(R)-(+)-氨氯地平-半-L-酒石酸-单-DMSO-d₆配合物。

拆分氨氯地平的過程是,在 手性助剂六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)或含DMSO-d₆的有机溶剂中分别溶解氨氯地平和酒石酸,然后搅拌混合,氨氯地平同D-或L-酒石酸反应,结合一个DMSO-d₆的(S)-(-)-

氨基地平的 D-酒石酸盐, 或结合一个 DMSO-d₆ 的 (R)-(+)-氨基地平的 L-酒石酸盐而分别沉淀, 用于沉淀物的分离方法有过滤, 离心分离或移注。沉淀物的进一步处理可以得到 (R)-(+)-氨基地平或 (S)-(-)-氨基地平。

除去沉淀物后的母液可以用 0.25 当量相反极性的酒石酸 (如首先用的是 L-酒石酸, 现在则用 D-酒石酸) 处理, 相反极性的氨基地平及其酒石酸和 DMSO-d₆ 配合物可生成沉淀。

拆分的溶剂是亚砷、酮、醇、醚、酰胺、酯、氯代烃、水、腈和烃。常见的溶剂是 DMSO-d₆、DMSO、丙酮、甲乙酮、异丙醇、乙醚、四氢呋喃、N, N'-二甲基甲酰胺、N, N'-二甲基丙脒、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 1, 1-三氯乙烷、乙腈和甲苯。

其中使用的某一溶剂的最大数量是变化的, 一个技术熟练的人能够确定这一适当的比例。但 DMSO-d₆/氨基地平 ≥ 1 (摩尔比)。

用于酒石酸盐重结晶的溶剂是醇类, 例如: 甲醇。

由氨基地平的盐制备氨基地平所用的碱类是金属的氢氧化物、氧化物、碳酸盐和酰胺盐。氢氧化钠是最方便的。

结晶的沉淀物组成分别是 (S)-(-)-氨基地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆ 和 (R)-(+)-氨基地平-半-L-酒石酸-单-DMSO-d₆ 配合物。

3. 关于实施例

在以下实施例, 样品的光学纯度由手性 HPLC 测定。用于分离的 HPLC 条件如下: 手性柱 Ultron ES-OVM, Ovomucoid-15cm, 流速 0.3ml/min, 检测波长 360nm, 流动相磷酸氢二钠缓冲溶液 (20mM, PH7) / 乙腈=80/20。样品溶于乙腈/水=50/50 中, 浓度为 0.3mg/ml。

实施例 1 由 (R, S)-氨基地平制备 (S)-(-)-氨基地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆ 配合物和 (R)-(+)-氨基地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆ 配合物 5g (R, S)-氨基地平溶于 22.9g 的 DMSO-d₆ 中, 然后加入含 0.458g D-酒石酸 (0.25 摩尔当量) 溶于 22.9g 的 DMSO-d₆ 溶液并同时搅拌, 在 1 分钟内开始沉淀, 室温下搅拌过夜。过滤后, 再用 20ml 丙酮洗涤, 沉淀物在 50

℃下真空干燥过夜,得 2.36g(理论收率的 68%) (S)-(-)-氨氯地平-半-D-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物, m. p. 158-160℃, (发现: C 50.81%, H(D) 7.09%, N 4.84%, $C_{26}H_{22}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_8O_6] \cdot C_2D_6OS$ 的计算值: C 50.74%, H(D) 7.04%, N 4.90%), 光学纯度 99.9% d. e. (手性 HPLC)。

0.44g L-酒石酸 (0.25 摩尔当量) 加入过滤液中, 室温下搅拌过夜。过滤再用 20ml 丙酮洗涤, 沉淀物在 50℃下真空干燥过夜, 得 2.0g (理论收率的 55%) (R)-(+)-氨氯地平-半-L-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物, m. p. 158-160℃, (发现: C 50.67%, H(D) 6.95%, N 4.90%, $C_{26}H_{22}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_8O_6] \cdot C_2D_6OS$ 的计算值: C 50.74%, H(D) 7.04%, N 4.93%), 光学纯度 99.5% d. e. (手性 HPLC)。

实施例 2 由(S)-(-)-氨氯地平-半-D-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物制备(S)-(-)-氨氯地平 5g(S)-(-)-氨氯地平-半-D-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物和 56ml 2N NaOH 水溶液与 56ml CH_2Cl_2 一起搅拌 40 分钟。用水洗涤分离后的有机溶液蒸除 CH_2Cl_2 , 加入己烷并搅拌使其结晶。过滤后的固体经 50℃真空过夜干燥得 3.20g (理论收率的 88%) (S)-(-)-氨氯地平, m. p. 107-110℃, (发现: C 58.69%, H 6.09%, N 6.84%; $C_{26}H_{22}N_2O_5Cl$ 的计算值: C 58.75%, H 6.16%, N 6.85%), $[\alpha]_D^{25} -32.6^\circ$ (C=1, MeOH), 光学纯度 99.9% e. e. (手性 HPLC)。

实施例 3 由(R)-(+)-氨氯地平-半-L-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物制备(R)-(+)-氨氯地平 5g(R)-(+)-氨氯地平-半-L-酒石酸-单-DMSO- d_6 配合物和 56ml 2N NaOH 水溶液与 56ml CH_2Cl_2 一起搅拌 40 分钟。用水洗涤分离后的有机溶液蒸除 CH_2Cl_2 , 加入己烷并搅拌使其结晶。过滤后的固体经 50℃真空过夜干燥得 3.31g (理论收率的 91%) (R)-(+)-氨氯地平, m. p. 107-110℃, (发现: C 58.41%, H 6.05%, N 6.62%; $C_{26}H_{22}N_2O_5Cl$ 的计算值: C 58.75%, H 6.16%, N 6.85%), $[\alpha]_D^{25} +32.6^\circ$ (C=1, MeOH), 光学纯度 99.5% e. e. (手性 HPLC)。

实施例 4 由(R, S)-氨氯地平制备(S)-(-)-氨氯地平-半-D-酒石酸-

单-DMSO-d₆配合物和(R)-(+)-氯氯地平-半-D-酒石酸-单-DMSO-d₆配合物用实施例1的方法,但DMSO-d₆用混合溶剂代替,并且DMSO-d₆/氯氯地平 ≥ 1 (摩尔比)。 $V_{R/M}/(V_{DMSO-d_6} + V_{R/M})$ 以百分比表示, $(V_{DMSO-d_6} + V_{R/M})/M=4-18$, 其中V, 溶剂体积, 单位ml; M, 氯氯地平质量, 单位g。按实施例2-3处理配合物给出(S)-(-)-氯氯地平 and (R)-(+)-氯氯地平

表

溶剂	溶剂体积%	(S)-(-)-对映体% e. e. *	(R)-(+)-对映体% e. e. *
甲乙酮	2	99.0	98.7
甲苯	2	92.0	91.7
异丙醇	5	92.6	92.4
水	10	98.5	98.4
二甲基甲酰胺	10	98.3	98.1
四氢呋喃	33	98.6	98.5
乙酸乙酯	50	99.2	99.1
二氯甲烷	50	100	99.8
二乙基亚胺	50	98.1	98.4
二乙基亚胺	72	91.1	90.5
二甲基亚胺	90	94.5	94.1
丙酮	50	99.2	99.0
丙酮	70	95.7	95.1
丙酮	90	95.4	95.7
丙酮	97	96.8	96.5
丙酮	99	95.4	95.1

*测试方法为手性HPLC。

实施例5 苯磺酸(S)-(-)-氯氯地平的制备 5g (S)-(-)-氯氯地平置120ml 水中, 然后加入 1.4g 苯磺酸并搅拌, 在氮气保护下加热至 60℃。溶解后, 停止搅拌并冷却至室温, 结晶过夜。过滤后, 再经 20ml 水洗涤, 苯磺酸(S)-(-)-氯氯地平在 50℃下真空干燥过夜, 得 6.2g(理论收率的90%), (发现: C 54.85%, H 5.15%, N 5.58%; C₂₀H₂₁N₃O₄Cl 的计算值: C 54.72%, H 5.14%, N 5.34%), $[\alpha]_D^{25} = -24.9^\circ$ (C=1, MeOH), 光学纯度 99.9% e. e. (手性 HPLC)。